高カロリー輸液に併発した高K血症性尿細管性アシドーシスの1例

多嘉良 稔^{*1} 河野 恒文^{*2} 正田 孝明^{*3}
松山西病院泌尿器科^{*1} 同内科^{*2} 愛媛大学医学部第3内科^{*3}

key words: 高カロリー輸液, 慢性腎不全, 高K血症性尿細管性アシドーシス

〈要旨〉

患者は90歳, 女性, 慢性腎不全と脳梗塞後遺症で入院加療中, 平成10年5月21日より全身倦怠感と食思不振を訴えるようになり, 漸次飲食量が減少していった。これに伴い脱水症状も出現してきたので, 5月27日に高カロリー輸液を開始した。5日後に急性肺炎の併発とともに突然高K血症を伴った著しい混合性アシドーシスが出現, 12日後には血清anion gap (AG) が正常の高K血症を伴う高Cl性代謝性アシドーシスが出現した。この時, 血漿アルドステロン濃度 (PAC) は55.9 pg/mL と正常, transtubular K⁺ gradient (TTKG) は1.36 と低値, 尿中AGは22.4 mEq/Lであった。血清Cr値は5月26日の1.8 mg/dLから6月8日には0.9 mg/dLに低下した。高K血症と高Cl性代謝性アシドーシスは, 薬物治療と腹膜灌流によりやや改善したが, 急性肺炎の増悪により18日後に死亡した。

著者らは, この病態を高K血症性尿細管性アシドーシス (高K血症性RTA) と診断した。文献を渉猟した限りでは同様の報告は見当たらず, その発生機序は不明である。著者らは, TPN施行中に生じた急性代謝性アシドーシスのためにアルドステロンに対する尿細管細胞の反応性が低下し, その結果高K血症性RTAが発症したと推察した。

A case of hyperkalemic renal tubular acidosis during total parenteral nutrition

Minoru Takara^{*1}, Tsunehumi Kohno^{*2}, Takaaki Syoda^{*3}

Department of Urology^{*1}, Department of Internal Medicine^{*2}, Matsuyama West Hospital; The Third Department of Internal Medicine, Ehime University School of Medicine^{*3}

A 90-year-old female with chronic renal failure and sequela associated with cerebral infarction was admitted to our hospital. After about 8 years (May 21, 1998), she complained of general fatigue and anorexia. She was unable to eat orally due to gradual loss of appetite. Thereafter, she developed with severe dehydration. Subsequently, total parenteral nutrition (TPN) was initiated on May 27, 1998. Five days later, she developed acute pneumonia and mixed acidosis accompanied by hyperkalemia. After 12 days, she showed hyperchloremic metabolic acidosis, laboratory findings demonstrated normal plasma anion gap (AG), normal aldosterone levels, lower transtubular potassium gradient (1.36), urinary AG level of 22.4 mEq/L, and reduced serum creatinine levels (decreased from 1.8 mg/dL on May 26, 1998 to 0.9 mg/dL on June 8, 1998). Drug therapy and peritoneal dialysis led to improvement of hyperkalemia and hyperchloremic metabolic acidosis; however, she died 18 days later due to aggravation of acute pneumonia.

Based on these conditions, she was diagnosed as having hyperkalemic renal tubular acidosis (hyperkalemic RTA). We speculate that acute metabolic acidosis was caused by TPN, which reduced aldosterone responsiveness in the collecting tubule cells of the kidney, leading hyperkalemic RTA.

緒 言

高濃度ブドウ糖を主熱源とする中心静脈への高カロリー輸液(total parenteral nutrition: TPN)は、1968年に Dudrick ら¹⁾により報告された。以後、TPNは侵襲の大きい消化器手術前後の栄養管理をはじめとして、経口経腸摂取が不可能な患者の生命維持に関して画期的な臨床効果を示した。そして、TPNは日常診療に必須の栄養管理法となった。

一方、TPNの合併症²⁾や副作用³⁾も指摘されている。代謝に関するTPNの副作用としては、チミジン欠乏による重篤な乳酸アシドーシス^{4,5)}や高Cl性代謝性アシドーシス⁶⁻⁹⁾が報告されている。

著者らは、最近、TPN施行中、血清AGは正常¹⁰⁾で高K血症を伴う高Cl性代謝性アシドーシスを呈した軽度腎機能障害の症例を経験し、その病態を高K血症性RTA¹¹⁾と診断した。そこで今回は、若干の文献的考察を加えてこの症例を報告する。

I. 症 例

患者：90歳、女性。

主訴：全身倦怠感、食思不振、呼吸困難。

現病歴：患者は慢性腎不全と脳梗塞後遺症で本院に入院加療中であつた。平成10年5月21日より全身倦怠感と食思不振を訴えるようになった。漸次、飲食量は減少していき、これに伴い尿量も減少した。6月1日には急性肺炎を併発した。

現症：5月25日。体格小、栄養可、意識清明、血圧110/70 mmHg、脈拍72/分。眼瞼結膜蒼白、顔面蒼白、皮膚乾燥、turgor低下。腹部所見異常なし。

検査成績(表1)：5月26日には正球性正色素性貧血と軽度腎機能障害を認めた。

治療経過および検査の推移(表1、図1)：5月27日に大腿静脈ルートから、ワンバッグ輸液製剤によるTPNを開始した。6月1日に急性肺炎を併発し、白血球増加を認め、抗生剤(PIPC)を投与した。また換気

表1 Laboratory findings

	5.26	6.1	6.2	6.8
Peripheral blood				
WBC (/mm ³)	7,300	12,400	21,900	9,600
RBC (×10 ⁴ /mm ³)	294	239	266	266
Hb (g/dL)	8.2	10	7.9	8.1
Ht (%)	27.3	30.3	23.8	24.3
PLT (×10 ⁴ /mm ³)	26.2	26.2	21.6	26.7
Blood chemistries				
TP (g/dL)	7.8		6.7	6.8
Alb (g/dL)	3.4		2.7	2.6
BUN (mg/dL)	59.4		67.6	48.5
Cr (mg/dL)	1.8		1.3	0.9
UA (mg/dL)	7.9		3.1	2.9
Gluc (mg/dL)	94		210	110
Na (mEq/L)	134		127	139
K (mEq/L)	5.1		6.8	8.0
Cl (mEq/L)	100		101	120
Plasma aldosterone (pg/mL)				55.9
Blood gas analysis				
pH		7.014	7.182	7.265
PCO ₂ (mmHg)		66.7	43.9	34.7
PO ₂ (mmHg)		101.8	120.8	151.6
HCO ₃ ⁻ (mEq/L)		17	16.4	15.7
Urine electrolyte				
Na (mEq/L)				138
K (mEq/L)				20.4
Cl (mEq/L)				136
Urine pH				5.5

図1 Clinical course

表 2 Composition of hyperalimentation solution (in 1,000 mL)

1. Amino acids (g)					
L-Isoleucine	2.13	L-Leucine	3.38	L-Lysine	1.99
L-Methionine	1.23	L-Phenylalanine	1.93	L-Treonine	1.20
L-Tryptophane	0.40	L-Valine	2.25	L-Tyrosine	0.13
HCl-L Arginine	3.35	L-HCl Histidine	1.50	L-Alanine	2.15
L-Aspartic acid	0.13	Glycine	1.38	L-Proline	1.73
L-Serine	1.05				
Total free Amino Acids 25.03 g					
2. Glucose 125 g					
3. Electrolytes (mEq/L)					
Na 40 K 27 Cl 55 Ca ⁺⁺ 6 Mg ⁺⁺ 6 L-Lactate 35 Acetate 10					
4. Total Calorie 600 Kcal					

障害を認めたので気管内挿管を施行した。動脈血ガス分析では代謝性アシドーシスに伴う著しい acidemia が認められた。生理的代償の予測値¹²⁾は $\text{PCO}_2 = 30.9 \sim 33 \text{ mmHg}$ と実測値 66.7 mmHg より低値であることにより呼吸性アシドーシスが存在し、したがって混合性アシドーシスであると判断し、Ca 剤と重曹を投与した。

6月2日には白血球は著しく増加したため、抗生剤を IPM/CS と MINO に変更した。そして低アルブミン血症、低 Na 血症および AG 正常の高 K 血症を伴う混合性アシドーシスを認めた。6月5日以降は発熱も徐々に下降した。6月8日には pH 7.265 で、高 K 血症を伴う高 Cl 性代謝性アシドーシスを認めた。血清 AG は 3.3 mEq/L と低値であったが、血清アルブミン濃度と血清 K 濃度で補正¹²⁾すると AG は 10.1 mEq/L と正常であった。また PAC は 55.9 pg/mL と正常、尿 pH は 5.5、尿 AG は 22.4 mEq/L と正の値を示し、TTKG^{13,14)}は 1.36 と低値であった。血清 Cr 値は 5月26日 1.8 mg/dL が 6月8日には 0.9 mg/dL に低下した。高 K 血症に対して、陽イオン交換樹脂の注腸をしたが効果が不充分のため、腹膜灌流を施行したところ、電解質異常と酸塩基平衡異常はやや改善した。急性肺炎もやや軽快したので気管チューブを抜去した。

しかしその後、急性肺炎が増悪し、6月14日死亡した。剖検は施行されなかった。

II. 考 察

本症例は、TPN 施行中に AG 正常の高 K 血症を伴う代謝性アシドーシスを併発した軽度腎機能障害患者である。

この病態を解明するためのまず最初に、代謝性アシドーシスの発症機序について検討した。本症例では、代謝性アシドーシスが突然に発症したが、その原因と

なり得る重症腎不全や下痢などは認められなかった。したがって、代謝性アシドーシスは蓋然的に TPN によるものと推定された。TPN 施行中の高 Cl 性代謝性アシドーシスについては、1972 年に Heird ら⁹⁾や Chan ら⁷⁾が小児や未熟児などの腎機能未発達症例でこれが発症したと報告した。その後、Fraley ら⁸⁾や寺島ら⁹⁾も同様の報告を行った。TPN 施行中の高 Cl 性代謝性アシドーシスの発症機序については、1986 年に Kushner¹⁵⁾が詳細に検討し、TPN に含まれる塩酸リジン、塩酸アルギニン、塩酸ヒスチジン、メチオニンやシスチンなどのアミノ酸が代謝されて酸が生成され、そのような酸の腎からの排泄が不十分の場合に代謝性アシドーシスが生ずると指摘した。本症例で投与したワンバッグ輸液製剤も上記のアミノ酸を含んでいる。したがって、本症例における代謝性アシドーシスも同じ機序で生じた可能性が高い(表 2)。6月1日、2日には混合性アシドーシスが存在することが明らかになった。この病態は、上記の機序による代謝性アシドーシスに加えて急性肺炎による換気障害のため呼吸性アシドーシスもきたしたことによると推察された。

本症例における高 K 血症について検討する。本症例にはその原因となる K の大量投与、重症腎不全、下痢や消化管出血など¹⁶⁾は該当せず、代謝性アシドーシスと異化亢進であろうと判断し、急性肺炎、アシドーシスや高 K 血症の治療を開始した。そして 6月8日には急性肺炎は小康状態となり、BGA で pH 7.265 とやや上昇した。6月2日の BGA では pH 7.182 で K 6.8 mEq/L であったので、6月8日の K 値は 6.3 mEq/L と予想された¹⁶⁾が、実測値は 8 mEq/L と高値であった。そのことは上記の原因は該当しないと考えられた。したがって、その原因は、K 排泄量低下によると推察された。

本症例の病態を解明するための次の段階として、本症例では AG が正常であり、また代謝性アシドーシス

図 2 Effect of acute metabolic acidosis on distal tubular cell
[Drawing from reference (21, 22)]

に高 K 血症を伴っているという点について考察する。AG 正常で代謝性アシドーシスをきたす原因には、①重炭酸イオンの喪失、②尿細管性アシドーシス (RTA)、③酸負荷がある。しかし、AG 正常の代謝性アシドーシスにさらに高 K 血症を伴っている場合は、尿細管性アシドーシス IV 型 (RTA IV 型) を疑う¹⁷⁻¹⁹⁾。

RTA には I 型、II 型および IV 型があり、これらのうち I 型と II 型は低 K 血症を伴い、IV 型は高 K 血症を伴う¹⁹⁾。したがって、本症例は RTA IV 型と考えられる。しかし、症例の集積が進むにつれて RTA IV 型は単一の病態ではないことが明らかになり、AG 正常の代謝性アシドーシスにさらに高 K 血症を伴う病態は高 K 血症性 RTA と総称されるようになった¹¹⁾。

高 K 血症性 RTA の病態は、遠位尿細管でのアルドステロン作用不足により、尿中への H^+ と K^+ の排泄が障害され、その結果、高 K 血症性代謝性アシドーシスをきたす。その病態の基礎には軽症の腎機能低下があると考えられている。すなわち、もし腎機能が正常であるなら、高 K 血症性 RTA は出現しないだろう²⁰⁾。遠位尿細管でのアルドステロン作用の不足は、アルドステロン自体の欠乏か、アルドステロンに対する遠位尿細管細胞の反応性の低下によって生じる¹⁹⁾。アルドステロン自体の欠乏は間質性腎炎、尿路閉塞性腎症あるいは腎移植¹⁹⁾などによって生じる。一方、アルドステロンに対する遠位尿細管細胞の反応性の低下には、アルドステロンレセプター阻害薬であるスピロノラクトンの投与や Na^+ channel 阻害薬であるアミロライドやトリウムテレノンなどの投与によって生じる (図 2)^{21,22)}。本症例では、PAC が正常値を示し、TTKG は 1.36 と低値を示している。TTKG が 7 以下ではアル

図 3 Mechanism of hyperkalemic RTA in this case (hypothesis)
[Drawing from reference (22, 26)]

ドステロン反応が低下しているとの報告¹⁴⁾があり、本症例における遠位尿細管へのアルドステロン作用の不足は、アルドステロンに対する遠位尿細管細胞の反応性の低下によるものであると考えられた。さらに、尿中 AG の変化は尿中アンモニアの変動と関係が深く²³⁾、本症例のように尿中 AG が増加する病態では尿中アンモニア分泌が低下しており、尿細管性アシドーシスが示唆される²³⁻²⁵⁾。

著者らの知るところ、現時点では TPN に併発した

図 4 Differential diagnosis of metabolic acidosis
〔Quotation from reference (17, 19)〕

高 K 血症性 RTA は未だ報告されていない。本症例では、高 K 血症性 RTA と急性代謝性アシドーシスがほぼ同時に、かつ突然に発症しているため、両者の間には何らかの相互関係が存在するものと思われた。

K 代謝に影響を与える代謝性アシドーシスでは、集合管細胞における Na^+/K^+ ATPase 活性や K^+ channel 活性が変化して、 K^+ 排泄が減少し²¹⁾、また細胞内外の電気的中性を保つため K^+ が細胞内から細胞外へ移動するために高 K 血症が生じる²²⁾。さらに、 Na^+ は K^+ の輸送に共役して輸送されるので、代謝性アシドーシスでは細胞内から血管側への Na^+ の汲み出しも障害される。そこで、遠位尿細管では細胞内と管腔側との間に電位差不足を生じ、その結果、 Na^+ channel を介しての Na 再吸収が抑制され、さらに間在細胞の H^+ ATPase 活性も低下して H^+ 排泄が障害される²²⁾。本症例でも同様の現象が生じていると推察された (図 2)。

以上より、著者らは本症例における高 K 血症性 RTA の発生機序を次のように推察した。TPN に併発した急性代謝性アシドーシスによりアルドステロンに対する遠位尿細管細胞の反応性が低下したため高 K 血症性 RTA が生じ、 K^+ 排泄や H^+ 排泄障害をきたした。そして、それにより高 K 血症性高 Cl 性代謝性アシドーシスが惹起された。アシドーシスは K を細胞内から細胞外へ移行させ、高 K 血症がさらに増悪した。また、高 K 血症は尿細管でのアンモニウム生産を抑制し、アシドーシスはさらに増悪した^{22,26)} (図 3)。

著者らは、TPN 施行中に急性肺炎を契機に、突然高

K 血症性 RTA を併発した貴重な症例を経験した。今日、軽度腎機能障害患者にしばしば TPN が施行される。したがって、このような病態はこれまで考えられていたよりも高頻度で発生している可能性がある。したがって、軽度腎機能障害患者や高齢者に対して TPN を行う場合は、本症が併発することも念頭に置いて定期的に検査を行い、このような病態の発生を早期に診断すべきであろう (図 4)。そして、TPN の中止、K の制限、K 吸着レジンの投与、アシドーシスの補正¹⁸⁾、あるいは人工透析などの治療を行うことが肝要であろう。

結 語

TPN 施行中に高 K 血症性 RTA を併発した症例について報告した。文献を渉猟した限りでは同様の報告はみられず、その発生機序は不明であるが、TPN に伴う代謝性アシドーシスにより、集合管の Na^+/K^+ ATPase と K^+ channel 阻害をきたしたことが原因で本症を発症したと推察された。

謝辞：稿を終るにあたり、御校閲を賜った日本学術会議会長黒川 清先生に深謝致します。なお本論文の要旨は第 29 回西日本腎臓学会西部学術大会において発表した。

文献

- 1) Dudrick SJ, Wilmore DW, Vars HM, Bhoads JE :

- Longterm total parenteral nutrition with growth, development, and positive nitrogen balance. *Surgery* 64 : 134-142, 1968
- 2) 竹山廣光, 真辺忠夫：TPNに伴うカテーテル感染. *医学のあゆみ* 183 : 625-629, 1997
- 3) 溝手博義：中心静脈栄養, 輸液と輸血の臨床 (早坂滉, 関口定美編), 54-88, 薬業時報社, 東京, 1990
- 4) 三宅康史, 坂本哲也, 前田正之, 荒木駿二, 中山満雄, 青井昭三, 桑波田一九男：高カロリー輸液中の代謝性アシドーシス・臨床例とビタミン欠乏実験モデルについて. *外科と代謝* 29 : 135-142, 1995
- 5) 若林久男, 高間雄大, 関亦丈夫, 濱本 勲, 前場隆志, 前田 肇：高カロリー輸液施行中に乳酸アシドーシスを呈した消化器癌患者の1例. *日臨外医学会誌* 58 : 2458-2461, 1997
- 6) Heird WC, Dell RB, Driscoll JM, Grebin B, Winters RW : Metabolic acidosis resulting from intravenous alimentation mixtures containing synthetic amino acid. *N Engl J Med* 287 : 943-948, 1972
- 7) Chan JC, Asch JA, Lin S, Hays DM : Hyperalimentation with amino acid and casein hydrolysate solutions. *JAMA* 220 : 1700-1705, 1972
- 8) Fraley DS, Adler S, Bruns F, Segal D : Metabolic acidosis after hyperalimentation with casein hydrolysate. *Ann Int Med* 88 : 352-354, 1978
- 9) 寺島秀夫, 三浦 修, 畠山征子, 平山 克, 大久保俊治：市販高カロリー輸液製剤投与による高クロール性代謝性アシドーシスの発現について. *JJPEN* 120 : 359-368, 1998
- 10) 飯田喜俊, 白井大緑：酸塩基平衡を評価する検査, わかりやすい水電解質. 31-38, 中外医学社, 東京, 1999
- 11) 佐々木成：高K血症性RTAの病態と治療, 酸塩基平衡異常の臨床 (北岡建樹編), 110-116, 診断と治療社, 東京, 1998
- 12) 黒川 清：酸塩基平衡, 水・電解質と酸塩基平衡. 106-169, 南江堂, 東京, 1996
- 13) DuBose TD : Acid-base disorders. In "The Kidney. 6th Edition." ed Brenner BM, Philadelphia, W. B. Saunders, 925-977, 2000
- 14) 田部井薫：K濃度異常. *Medical Practice* 17 : 1141-1145, 2000
- 15) Kushner RF : Total parenteral nutrition associated metabolic acidosis. *JPEN* 10 : 306-310, 1986
- 16) 柴垣有吾：カリウム代謝異常の診断と治療, 体液電解質異常と輸液 (深川雅史監修, 柴垣有吾著), 71-96, 中外医学社, 東京, 2005
- 17) 飯田喜俊, 椿原美治：代謝性アシドーシスの成囚・症状, 対策, 酸塩基平衡 (越川昭三編), 234-245, 中外医学社, 東京, 1987
- 18) 飯田喜俊訳：酸塩基平衡を評価する検査, ナースのための水・電解質ポケットガイド (M. M. Horne, P. L. Swearigen 著, 飯田喜俊監訳), 33-38, 南江堂, 東京, 1992
- 19) 若林志保, 野々口博史, 富田公夫：尿細管性アシドーシス. *総合臨床* 50 : 2949-2956, 2001
- 20) 野々口博史, 中山裕史, 富田公夫：腎尿細管性アシドーシスの鑑別診断. *Medicina* 34 : 914-916, 1997
- 21) 松井則明：バーター症候群とリドル症候群の病態と治療, K, 酸塩基平衡異常の臨床 (北岡建樹編), 143-153, 診断と治療社, 東京, 1998
- 22) Giebisch G, Malnic G, Berliner RW : Control of renal potassium excretion In "The Kidney. 6th Edition." ed Brenner BM, Philadelphia, W. B. Saunders, 417-454, 2000
- 23) Goldstein MB, Bear R, Richardson RMA, Marsden PA, Halperin ML : The urine anion gap : A clinically useful index of ammonium excretion. *Am J Med Sci* 292 : 198-202, 1986
- 24) Batle DC, Hizon M, CoHen E, Gutterman C, Gupta R : The use of the urinary anion gap in the diagnosis of hyperchloremic metabolic acidosis. *N Engl J Med* 318 : 594-599, 1988
- 25) 林 晃一：酸・塩基平衡障害, 専門医のための腎臓病学 (下条文武, 内山 聖, 富野康己編), 132-138, 医学書院, 東京, 2002
- 26) 東福要平, 竹田亮祐：酸塩基平衡とホルモン, 酸塩基平衡 (越川昭三編), 209-223, 中外医学社, 東京, 1987